UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 19

Le Cytodiagnostic du Cancer de l'Œsophage

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en février 1970

PAR

Michel REY

MEMBRES DU JURY :

MM.	BIMES	*Président.*
	BOUISSOU	*Assesseurs.*
	BROUSSY	
	MARQUÈS	
	GUILHEM	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
VVE LION
16, rue Lakanal, 16

1970

Le Cytodiagnostic du Cancer de l'Œsophage

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	Lazorthes.
ASSESSEUR (Médecine)		Monnier.
ASSESSEUR (Pharmacie)		Breuillaud.
DOYENS HONORAIRES		Gorse, Calvet, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas.

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiol.	MM.	Mériel.
Clinique médicale Sud		Gadrat.
Clinique chirurgicale		N...
Clinique chirurgicale et gynéc.		Fabre Pierre.
Clinique chir. et du cancer		Grimoud.
Clin. chir. infantile et orthop.		Pasquié.
Clin. chir. orthop. et traumat.		Rieunau.
Clin. de chirurgie cardio-vasc.		Enjalbert.
Clin. des mal. cut. et syphil.		Bazex.
Clin. des mal. des voies urin.		Lhez.
Clin. des maladies infectieuses		Andrieu.
Clin. méd. infant. et Puéricult.		Sorel.
Clin. méd. de la prem. enfance		Bardier.
Clinique de Neuro-Chirurgie		Lazorthes.
Clinique neurol. et psychiat.		Géraud.
Clinique obstétricale		Pontonnier.
Clinique odonto-stomatol.		Cadenat.
Clinique ophtalmologique		N...
Clin. O.R.L. et chir. max.-fac.		Calvet.
Clinique de pneumo-phtisiol.		Delaude.
Clinique rhumatologique		Ruffié René
Accouchement et obstétr. soc.		Jahier.
Anatomie		Bastide.
Anatomie appliquée		Poulhès.
Anatomie pathologique		Fabre Jacques.
Anesthésie et Réanimation		Lareng.
Bactériologie et Virologie	Mme	Enjalbert.
Biophysique médicale A	MM.	Auvergnat.
— B		Bru.
Chimie biologique		Valdiguié Paul.
Electro-radiologie		Marquès.
Embriologie générale		Broussy Jean.
Hématologie		Ruffié Jacques.
Histologie		Bimes.
Hydrologie thérap. et Climat.		Darnaud.
Hygiène et Médecine sociale		Monnier.
Immunologie		Ducos.
Méd. lég. et Méd. du Travail		Planques.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathol. gén. et Méd. expérim.		Sendrail.
Pathologie médicale		Ribaut.
Physiologie		Laporte Yves.
Physiol. appliquée et Pharm.		Baisset.
Sémiologie et Clinique méd.		Laporte Jacques.
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	MM.	Bouissou.
Biochimie médicale		Douste-Blazy.
Histologie et Embryologie		Planel.
Maladies infectieuses		Armengaud.
Oto-Rhino-Laryngologie		Claux.
Pathologie médicale		Boulard.
Physiologie		Montastruc.
Physiologie		Bessou.
Physique médicale		Commanay.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM.	Valdiguié Pierre
Chirurgie générale		Gédéon.
—		Sarrazin.
Electroradiologie		Pons.
Histologie et Embryologie		Guilhem André.
Ophtalmologie		Déodati.
Pneumo-Phtisiologie		Migueres.
Neurochirurgie		Espagno Jacques

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	M.	Fabre Jean.
Bactériol., Parasitol., Virol.	Mme	Lareng.
Carcinologie	MM.	Estrade.
Chir. thorac. et cardio-vascul.		Eschapasse.
Electro-radiologie		Roulleau.
Médecine gén. et thérapeut.		Bès.
—		Bollinelli.
—		Suc.
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Pédiatrie		Dalous.
—		Régnier.
Médecine générale		Arlet Jacques.
—		Ribet.

AGREGES

Médecine générale	MM.	Calazel.
—		Rascol.
—		Le Tallec.
Chirurgie générale		Ficat.
—		Gaubert.
Dermatologie et Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff.
Neurologie et Psychiatrie		Gayral.
Obstétrique		Espagno Guy.
Ophtalmologie		Bec.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	Souquet.
Pathologie chirurgicale		Dieulafé.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M.	Laboucarie.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie		N...
Chimie et analytique	MM.	Pitet.
Toxicol, Hygiène et Hydrol.		Bourbon.
Chimie pharmaceutique		Blanc.
Microbiologie		Breuillaud.
Pharm. chim. et Pharmacody.		Caujolle.
Pharm. galén. et Matière méd.		Stanislas.
Phys., Zool. et Parasit. pharm.		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	Couturier.
Sciences naturelles	Mme	Caujolle.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Chimie organique	MM.	Bertrand.
Toxicologie		Broussy G.
Zoologie		Gayrel.

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

Botanique	Mme	Lascombes.
Microbiologie	MM.	Michel Georges.
Pharmacodynamie		Cros Jean.
Physiologie		Dumas Jean-Cl.
Pharmacie galénique		Rouffiac Robert.
Chimie biologique		Soula Georges.
Toxicologie		Malbosc Robert.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	Roche.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 19

Le Cytodiagnostic du Cancer de l'Œsophage

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en février 1970

PAR

Michel REY

MEMBRES DU JURY :	MM. BIMES	*Président.*
	BOUISSOU BROUSSY MARQUÈS	*Assesseurs.*
	GUILHEM	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION
16, rue Lakanal, 16

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Avec toute mon affection et en témoignage de ma reconnaissance.

A MA FIANCÉE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS
ET COMPAGNONS DE MONTAGNE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BIMES

Professeur d'Histologie à la Faculté
Chef du Service d'Anatomie pathologique
au Centre anticancéreux

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur BOUISSOU

Professeur d'Anatomie pathologique

Il nous a fait le grand honneur de juger ce travail. Nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur BROUSSY

Professeur d'Embryologie générale

Il a bien voulu faire partie de ce Jury. Qu'il trouve ici l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur MARQUÈS

Professeur d'Électro-Radiologie
Directeur du Centre régional anticancéreux

Il nous a accueilli avec beaucoup de bienveillance et, sensible à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail, nous vous en remercions vivement.

Monsieur le Professeur GUILHEM

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Il nous a guidé dans ce travail et entouré de toute sa bienveillance. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Aux Médecins et Chirurgiens
du Centre hospitalier de Carcassonne

Ils ont guidé nos premiers pas. Par leur sollicitude, ils nous ont permis de mener à bien nos premières responsabilités.

Aux Médecins et Chirurgiens
de la Clinique Montréal a Carcassonne

Pour la confiance que vous nous avez fait en nous acceptant parmi vous, veuillez trouver dans ce travail notre très vive reconnaissance.

Nous remercions les Docteurs

CARTON, COMBES, PINEL
du C.R.A.C.

Qui nous ont accueilli dans leur Service.

INTRODUCTION

D'un sombre pronostic plus fréquent chez l'homme après 50 ans que chez la femme, le cancer de l'œsophage se développe généralement sur un œsophage sain; cependant, il semble que certaines affections œsophagiennes peuvent favoriser sa survenue : œsophagite peptique, lésions caustiques, méga-œsophage. Par ailleurs, le cancer de l'œsophage semble fréquemment se développer sur des terrains éthyliques et tabagiques.

De localisation variable, la plus fréquente à sa partie inférieure, il est classique de distinguer :

— *le cancer de l'œsophage cervical,*

— *le cancer de l'œsophage thoracique :*

- du tiers supérieur si leur pôle supérieur est au-dessus du bord supérieur de la crosse aortique,
- du tiers inférieur si leur pôle supérieur reste au-dessus du bord inférieur des veines pulmonaires inférieures,
- du tiers moyen,

— *le cancer de l'œsophage abdominal,* bien que certains auteurs préfèrent le classer dans la catégorie des cancers du tiers inférieur de l'œsophage thoracique.

Les aspects macroscopiques ont été décrits : ulcéreux,

bourgeonnants; infiltrants, source de sténose œsophagienne et de dysphagie, très souvent maître symptôme, révélation d'une affection tumorale fort avancée et jusqu'alors ignorée.

L'envahissement local de par l'infiltration de ces cancers se fait de proche en proche et l'invasion ganglionnaire est précoce et de règle.

Cet envahissement tant local que ganglionnaire en fait l'effroyable gravité, d'où la nécessité d'évoquer le cancer de l'œsophage devant le moindre signe fonctionnel œsophagien, si minime soit-il, de pratiquer un bilan radiologique devant la moindre évocation, de multiplier les examens si le doute persiste.

L'œsophagoscopie, lorsqu'elle est réalisable, est souhaitable, et tout en confirmant un cancer radiologiquement douteux, tout en précisant la hauteur du pôle supérieur de la tumeur par rapport aux arcades dentaires supérieures, permettra la biopsie qui en déterminera le type histologique.

Cependant, au terme de ce bilan fort long, il est parfois décevant pour le clinicien de ne pas avoir un diagnostic de certitude, et malgré les progrès de la réanimation pré et post-opératoire, les progrès des techniques chirurgicales, de la radiothérapie et cobalt-thérapie, le cancer de l'œsophage « reste une affection de pronostic très grave, dont les conséquences thérapeutiques trop importantes ne peuvent supporter des probabilités diagnostiques » (Ch. Debray).

Aussi, devant les résultats de la cytologie, certains auteurs ont été conduits à utiliser en ce domaine les techniques du cytodiagnostic.

Ce travail vise à exposer les résultats que nous avons obtenus au cours de l'examen de 419 frottis.

Après l'exposé de nos méthodes de prélèvement, des

techniques de notre laboratoire, de la concordance avec l'histologie, et la discussion à partir des résultats obtenus dans d'autres centres (et parfois avec des techniques différentes), nous serons amenés à discuter de l'opportunité d'un pré-dépistage « échelonné » en pathologie digestive, car trop souvent, en cancérologie et plus spécialement en ce qui concerne le cancer de l'œsophage, le diagnostic est fait à un stade où toute thérapeutique est illusoire.

Pourrions-nous voir ainsi s'ouvrir à nous une ère nouvelle où le cancer de l'œsophage pourrait être lui aussi diagnostiqué au stade de cancer « in situ », et alors espérer avec M. le Professeur P. Denoix, « d'une lente rééducation du public, et aussi d'ailleurs des médecins, l'acceptation de ce fait pourtant certain et évident que de toutes les maladies chroniques, la maladie cancéreuse est peut-être celle qui guérirait le plus souvent si elle était traitée correctement ».

PLAN

•

HISTORIQUE.

RAPPEL HISTOLOGIQUE.

TRAVAUX PERSONNELS.

I. **Matériel et technique :**

A. La cytologie.

1. Prélèvement.
   - — La technique de la sonde porte-coton.
   - — La technique du ruissellement-aspiration.
2. Fixation.
3. Concentration-étalement.
4. Fixation définitive.
5. Coloration.
6. Examen microscopique.

B. L'histologie.

1. Prélèvement.
2. Fixation et inclusion.
3. Coupe et coloration.
4. Lecture.

II. **Histo-pathologie de l'œsophage :**

1. Les malformations.
2. Les processus inflammatoires.
3. Les tumeurs.

III. **Cytologie des frottis :**

1. Cytologie de l'œsophage normal.
2. Interprétation des frottis.
3. Classification.
4. Caractères cytologiques particuliers des cancers de l'œsophage.
5. Les éléments d'accompagnement.

IV. **Résultats globaux.**

DISCUSSION.

I. **Valeur du cytodiagnostic du cancer de l'œsophage :**

A. Analyse des résultats obtenus par la technique de la sonde porte-coton.

1° Les cas rencontrés :

a) Les diagnostics faussement positifs.

b) Les diagnostics faussement négatifs.

c) Les frottis classés P3.

2° Concordance avec l'histologie.

3° Exactitude de nos résultats: pourcentage par rapport au nombre de cancers prouvés.

B. Analyse des résultats obtenus par la méthode du lavage-aspiration.

C. Valeur du cytodiagnostic : comparaison avec les résultats obtenus dans différents Centres de Recherche.

II. **Place de la cytologie dans le diagnostic du cancer de l'œsophage.**

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

HISTORIQUE

Alors que l'intérêt de la cytologie était parfaitement reconnu en ce qui concernait certaines spécialités — diagnostic du cancer du col de l'utérus par exemple — et bien que de très anciennes observations aient été faites, il faut attendre 1943 la vulgarisation des techniques de Papanicolaou pour que fut permise une systématisation de la méthode et pour que la cytologie du secteur gastro-entérologique soit reconsidérée.

Ainsi, au siècle dernier, les auteurs recherchèrent dans les matières vomies, dans les expectorations, dans les différents liquides de l'organisme, des éléments suspects pouvant évoquer une affection maligne.

Dès 1843, Walsche [69] observe dans l'expectoration d'un malade des fragments évoquant une tumeur maligne.

En 1858, Beale [9] recommandait l'examen des matières vomies à la recherche de cellules néoplasiques; ces observations étaient courantes en Allemagne, où se pratiquait la recherche systématique de petits fragments tumoraux.

A la même époque, Lancereaux [33], en France, observe dans une expectoration un fragment encéphaloïde.

Devant l'intérêt de ces observations, les auteurs s'intéressent alors à la cytologie des liquides.

En 1864, Sanders [65] découvre des cellules tumorales dans les urines d'un sujet atteint d'un cancer de la vessie.

En 1875, Quincke [51] publie une étude des cellules cancéreuses obtenues sur les frottis des liquides pleuraux et d'ascites.

Ménétrier [39] (1886), Ehrich [21] (1891) et Betschart [10] (1895) décrivent chacun des cas où ils ont pu mettre en évidence des cellules cancéreuses bronchiques dans des frottis faits à partir d'expectorations.

Enfin, Rindfleisch [55], en 1904, observe des cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien d'un individu porteur d'une tumeur du système nerveux.

Jusqu'alors le haut appareil digestif avait été négligé, et ce n'est qu'en 1909 que Marini [37] fit le premier travail purement cytologique. Après avoir mis au point une méthode de rinçage de l'œsophage et de l'estomac par une solution alcaline, il eut des résultats surprenants avec des techniques rudimentaires (absence de coloration). Il trouve des cellules malignes dans 32 des 37 carcinomes gastriques et de l'œsophage.

En 1911, Loeper et Binet [34] reprennent les observations de Marini, mais en appliquant une technique de coloration par l'éosine hématoxyline et le bleu de toluidine. Cependant, ces auteurs ne publient pas leur pourcentage d'exactitude.

En 1914, Simon et Caussade [66] rapportent de bons résultats (24 cytodiagnostics positifs sur 25 cancers).

La cytologie dans le secteur gastroentérologique semblait être un apport et un complément valable de diagnostic. Malheureusement, des techniques nouvelles de radiologie et d'endoscopie attirent l'attention des chercheurs et il faut donc attendre 30 ans pour que la systématisation des techniques de Papanicolaou fasse

reconsidérer le problème de la cytologie dans le cadre des affections de l'appareil digestif. Pendant ces 30 ans, les spécialistes semblent fascinés par la cytologie vaginale:

— Daniel et Babes [16], en 1927, émettent la possibilité du diagnostic du cancer du col par les frottis.

— Babes [6], en 1928, décrit les caractères généraux des cellules cancéreuses, observées dans les frottis vaginaux.

— Broders [11], en 1932, introduit le terme d'épithélioma « in situ ».

— Tous ces efforts sont couronnés par les travaux de Papanicolaou [47] qui, en 1942, publie son procédé de coloration et suscite devant le haut degré d'exactitude de la méthode et sa simplicité, de nouvelles recherches cytologiques dans de nombreux domaines.

Cependant, les recherches cytologiques en pathologie digestive sont peu nombreuses.

Les premiers travaux de cette nouvelle ère paraissent être ceux de Andersen [5], Mac Donald et Olsen qui, en 1949, publient une statistique de 24 cancers œsophagiens, tous confirmés par la cytologie.

Ces mêmes auteurs publient quelques mois après une statistique portant sur 100 cancers diagnostiqués dans la proportion de 75 %.

La même année, Imbriglia et Lopusniak [28] publient une étude sur les examens cytologiques du sédiment de l'œsophage dans un cas de cancer intra-épidermique de l'œsophage (ils qualifient cette lésion « in situ »).

D'autre part, Crump et Henning [15] mettent au point leur méthode par « sonde-rape » et publient des résultats très encourageants.

Lorber et Shay [35] décrivent en 1950 leur technique de tubage par sonde à double courant.

Pinto [49], en 1951, dirige les premiers travaux en Argentine, et obtient 17 réponses positives sur 25 cancers.

Bablik [7], en 1952, publie une synthèse de tout ce que l'on connaît alors sur la cytologie du cancer de l'œsophage.

La même année, Papanicolaou fait une timide publication sur 21 cancers dont 11 sont diagnostiqués par la cytologie.

Divers travaux sont publiés à la même époque par Messelt [40] (1952), Panigio [46] (1952), Palmer et Rubin [45] (1953).

Rubin [57], en 1953, décrit sa méthode par lavage avec une solution de Ringer et étudie la valeur du cytodiagnostic. Il rapporte une série de 9 cancers et 5 lésions bénignes n'ayant donné lieu à aucune erreur.

Dans l'ensemble, les réponses positives représentent environ 70 à 80 %: les faux positifs restent inférieurs à 2 %.

En France, des résultats du même ordre sont donnés par Calvet, Marquès, Birague, Planel et Azais [12] (10 cancers sur 15), et par Renaud et Henrot [53] (1953) qui obtiennent 10 résultats positifs sur 12 cancers.

En 1955, Johnson et coll. [29] publient une étude sur 148 cancers primitifs de l'œsophage et obtiennent 103 confirmations par la cytologie.

En 1956, la statistique de Richir [54] porte sur 14 cancers, dont 10 donnèrent des frottis positifs.

Dès cette année-là, Alesksev [4], en U.R.S.S., fait une publication. Plus tard, en 1960 et 1966, il évaluera le rôle de la méthode cytologique de dépistage dans le diagnostic du cancer de l'œsophage et décrira sa méthode de prélèvement par aspiration.

Diverses techniques sont essayées :

— En 1956, Debray et coll. [18] obtiennent par leur procédé « de la mêche » 80 % de résultats positifs.

— En 1957, Martinez [38] décrit une nouvelle méthode d'abrasion et d'entraînement cellulaire.

— En 1958, Hershenson [24] imagine un procédé de prélèvement au moyen d'un tampon de gaze.

Les publications se multiplient :

— Terzano [67] (Argentine) en 1958, et Silva [64] (Chili) en 1961, obtiennent comparativement les mêmes résultats, ainsi que Raskin et Rosenak [52] (E.U.) en 1962.

Devant la haute exactitude de la cytologie exfoliative, divers auteurs envisagent cette méthode dans le dépistage des affections de l'œsophage.

En 1963 :

— Mac Donald obtient 49 % de diagnostics positifs sur 72 cas de cancers œsophagiens.

— Dee [19] obtient 90 % de résultats positifs à partir du liquide de lavage de l'œsophage.

— Guerrero [22] et Schickendantz [61] (Argentine) publient leurs travaux ; ce dernier rapporte 44 frottis positifs sur 52 cancers et envisage la concordance avec l'histologie.

En 1964 :

— Henning [23], Pagès [44] (France) passent inaperçus, alors que

— Baptista [8] (Portugal) avec sa méthode au P 32, observe que les cellules du cancer de l'œsophage fixent *in vitro* beaucoup plus de radionucléides que les cellules normales.

En 1965 :

— Akakura [1] (Japon), Barthe (Lyon), Milanesi [41], Olo Garcia [43] publient leurs observations.

— Lance [32], par la technique du rinçage de

l'œsophagoscope, obtient 14 diagnostics corrects sur 21 cancers de l'œsophage.

— Prolla [50] donne une précision de 87,5 % et envisage l'application systématique de cette méthode au groupe de population prédisposé au cancer de l'œsophage.

En 1966 : Tsypkin [68] (Moscou) publie un ouvrage sur les avantages et les inconvénients de la méthode d'Alesksev.

Des études sur la concordance de la cytologie et de l'histologie sont faites :

— en 1966, par Hookmann [25],

— et en 1967, par Schickendantz [62]. Ce dernier publie une corrélation entre les différentes cellules malignes rencontrées et les différents types histologiques.

En Extrême-Orient, les auteurs orientent aussi leurs recherches sur la cytologie œsophagienne, avec Nakamura [42] au Japon, et différentes écoles de médecine en Chine.

« China's Medecine » [13-14] publie deux statistiques :

— en 1966, un centre de recherche obtient 90,4 % de résultats positifs, alors que la biopsie ne leur donne que 85,7 % ;

— en 1967, un autre centre obtient 90,7 % sur une statistique portant sur 879 cancers prouvés.

En France, Debray [17] met au point sa méthode « sonde-rape » ou « cyto-rape ». Le cyto-rape est positif dans 74 % des cancers œsophagiens.

Enfin, toujours en 1967, Segura [63], en Argentine, fait une étude très complète sur la valeur des différents moyens de diagnostic dans le cancer de l'œsophage. Il s'avère que la cytologie obtient le plus haut pourcentage d'exactitude.

En 1968 :

— Bernier, au Canada,
— Kowalski [31], en Pologne,
— Perlin [48], en Tchécoslovaquie,
— Sato [60] et Yamada [71], au Japon,
— Witte [70], en Norvège,
— Humphreys [27] et Sanz [59], aux Etats-Unis, révèlent de nombreux travaux.

En 1969, Cohen fait une mise au point sur le diagnostic des cancers de l'œsophage par la cytologie.

RAPPEL HISTOLOGIQUE

Nous rappellerons brièvement la structure de l'œsophage normal.

C'est un tube reliant la cavité bucco-pharyngée à la cavité stomacale. Son épithélium est d'origine entodermique. Il est prismatique simple chez l'embryon et pavimenteux stratifié épidermoïde chez l'adulte. Il ne renferme pas de glandes à fonctions digestives.

La paroi de l'œsophage est formée de quatre couches :

1) *La muqueuse.*

Elle est de type dermo-papillaire avec des plis profonds. On distingue :

a) L'épithélium, malpighien pavimenteux stratifié, non kératinisé, de type épidermoïde.

Il comprend :

— une assise basale ou assise génératrice, constituée par des cellules prismatiques régulières, à rapport nucléo-plasmatique élevé, et en noyau riche en chromatine. Cette assise renferme de nombreuses mitoses;

— 3 à 5 couches de cellules polyédriques, constituant la couche filamenteuse. Le rapport nucléo-plasmatique tend à diminuer. Les noyaux arrondis possèdent une chromatine micro-granuleuse peu abondante;

— la couche pavimenteuse constituée par des cellules aplaties dont le noyau peut évoluer vers la pycnose avec densification de la chromatine et diminution du diamètre qui devient inférieur à 6 microns.

Ces éléments non kératinisés desquament isolément dans la lumière de l'œsophage.

Ils peuvent subir un processus de kératinisation pathologique et forment alors de larges plages de leucoplasie.

b) Le chorion formé de tissu conjonctif lâche.

c) La muscularis mucosae à fibres musculaires lisses à disposition longitudinale.

Dans le chorion existent des glandes muqueuses non métachromatiques se répartissant en un groupe situé devant les premiers anneaux de la trachée et en un groupe au niveau du cardia. Ces glandes cardiales sont entourées par une infiltration lymphocitaire non organisée.

2) *La sous-muqueuse.*

Elle est formée de tissu conjonctif banal renfermant de nombreuses fibres élastiques.

Elle renferme des glandes mixtes à prédominance muqueuse. Le mucus est P.A.S. positif et métachromatique. Ce sont les glandes œsophagiennes proprement dites. Elles sont entourées, elles aussi, par une infiltration lymphocitaire diffuse.

3) *La musculeuse.*

Elle comprend une couche circulaire interne épaisse et une couche longitudinale externe plus mince.

Au niveau du quart supérieur de l'œsophage, la musculeuse est faite exclusivement de fibres musculaires striées. La moitié inférieure de l'œsophage ne renferme que des

fibres musculaires lisses. Entre les deux portions existe une zone de transition où fibres musculaires lisses et striées sont entremêlées.

4) *L'adventice.*

Elle est mince et renferme un tissu conjonctif lâche avec fibres de collagène et fibres élastiques en majorité longitudinales. Elle renferme des îlots adipeux et des formations vasculo-nerveuses.

TRAVAUX PERSONNELS

I. Matériel et techniques

A. Cytologie

1° *Prélèvement*

a) *Attouchement de la lésion par porte-coton.*

Les sujets sont à jeun, prémédiqués; le prélèvement se fait sous contrôle de l'œsophagoscopie. Autrement dit, cette technique n'est applicable que sur des sujets où cet examen est possible.

Après avoir introduit l'œsophagoscope et sous contrôle de la vue, on introduit dans la lumière de ce dernier une sonde métallique, flexible, à l'extrémité de laquelle est fixé un tampon de coton. (Le prélèvement peut aussi s'effectuer à l'aide d'un coton monté sur une pince à corps étranger.)

Trois frottis sont pratiqués, soit sous le contrôle de la vue si la tumeur est visible, soit à l'aveugle si l'œdème susjascent fréquent arrête la progression de l'œsophagoscope. La sténose généralement incomplète permet le passage de la sonde porte-coton.

Un dernier frottis est pratiqué après la biopsie. Cependant il est rarement déchiffrable car la biopsie créant une microhémorragie dans un tissu plus ou moins nécrosé, on ramène de nombreuses hématies.

b) *La technique du « ruissellement-aspiration ».*

Les sujets sont mis à jeun 24 heures minimum avant le prélèvement.

Une sonde gastrique est mise en place et poussée jusqu'à ce qu'elle dépasse le cardia.

Lorsqu'il existe une obstruction, plusieurs essais de franchissement de la sténose sont tentés avec délicatesse.

Le malade étant assis, on lui donne à déglutir par petites gorgées espacées 100 ml de sérum physiologique tiède.

Le liquide ainsi absorbé ruisselle le long de la paroi de l'œsophage et entraîne les cellules situées en surface de l'épithélium et en surface de la tumeur.

Une aspiration au moyen d'une seringue de 100 cc étanche est maintenue dans la sonde pendant et après chaque déglutition.

La sonde est ensuite remontée et tous les 5 centimètres environ, la technique de déglutition du sérum physiologique-aspiration est répétée.

On ne récupère seulement que la moitié du liquide dégluti.

2° *Fixation*

a) Pour les frottis directs prélevés par la sonde porte-coton, les lames doivent être, dans les secondes qui suivent l'étalement, immergées dans un mélange alcool éthylique à 95° - éther anesthésique à parties égales. Elles seront conservées sans dessiccation dans ce fixateur.

b) Pour le sérum physiologique recueilli par déglutition-aspiration, une préfixation est obligatoire si le prélèvement n'est pas effectué à proximité immédiate d'un laboratoire d'analyses médicales.

Le liquide recueilli, soit 50 cc, est rejeté dans un flacon de Kola de 100 cc. On lui ajoute 10 ml de formol

commercial, en vue d'obtenir une solution finale à 20 % environ.

Malgré cette préfixation, les temps de concentration doivent être effectués dans les plus brefs délais après le prélèvement.

3° *Concentration-étalement*

Nous avons utilisé deux méthodes :

a) *La centrifugation.*

Le liquide est placé dans un tube de centrifugeuse de 100 cc et centrifugé à 2 000 tours par minute pendant dix minutes. Après élimination du liquide surnageant, le culot est redissous avec douceur dans 10 cc de solution aqueuse d'albumine de blanc d'œuf à 2 %.

On effectue une deuxième centrifugation à la même vitesse et pendant le même temps.

Après élimination de la solution albumineuse, le culot concentré est aspiré au moyen d'une pipette de petit diamètre et rejeté sur une à deux lames préalablement enduites d'albumine de blanc d'œuf.

b) *La filtration.*

Cette technique est réservée aux liquides d'aspiration particulièrement clairs, c'est-à-dire pauvres en éléments cellulaires.

— L'appareillage comprend :

- un filtre de marque Millipore blanc SM WP OL9 OR, de 19 mm sur 42 mm, avec une porosité de 3 microns. Pour chaque liquide étudié, nous avons noté son numéro, au graphite noir, en bordure du filtre côté largeur;
- un récipient en acier inox avec joint torique. Ce récipient cylindrique possède un fond rigoureusement plat à l'extérieur et concave à l'intérieur. Ce fond est percé d'un orifice rectangulaire de

dimensions légèrement inférieures à celles du filtre Millipore;

- un entonnoir dont la partie supérieure est fermée par un filtre en verre fritté. Le tube inférieur s'adapte à un bouchon de néoprène;
- ce bouchon permet d'adapter l'entonnoir à une fiole à vide, branchée à une pompe à vide électrique;
- le récipient en acier et l'entonnoir sont rendus solidaires par une pince de serrage facilement mobile.

— La technique de filtration est simple et rapide :

- le filtre Millipore marqué est placé numéro en haut sur le filtre en verre fritté. Le Buchner en acier est posé au-dessus, de telle sorte que l'orifice ménagé en son fond corresponde exactement au filtre qui débordera de quelques millimètres sur tout son pourtour;
- la pompe à vide est mise en marche; elle produira un vide de moins 25 mm de mercure;
- le liquide est vidé dans le récipient en acier; après filtration du liquide, les cellules recueillies à la surface du filtre sont fixées par le passage de 10 à 20 cc d'alcool éthylique à 95°;
- la pince de serrage est ouverte et le filtre est prélevé avec délicatesse; il sera conservé dans une cuve contenant de l'alcool éthylique à 95° en attendant sa coloration.

4° *Fixation définitive*

Pour les frottis directs sur lames, nous rappellerons la nécessité d'une fixation immédiate, avant toute dessiccation dans le mélange alcool-éther.

Pour les culots de centrifugation, les étalements sur lames albuminées sont fixés de la même manière et le plus rapidement possible.

Il faut signaler, dans un certain nombre de culots, la présence de micro-fragments de tissu macroscopiquement visibles.

Dans ce cas, ces fragments n'ont pas été aspirés. Nous avons obtenu une coagulation de l'albumine du blanc d'œuf, qui imprègne le culot en ajoutant de l'acétone pur. Cette coagulation aboutit à la formation d'un bloc compact qui se détache du tube après 4 à 5 bains successifs d'acétone en 24 heures.

Ce coagulum a été placé dans de la paraffine fondue, puis inclus et soumis à des coupes sériées selon la technique histologique banale.

Pour les filtres millipores, la méthode de fixation et de conservation dans l'alcool éthylique à 95° a déjà été signalée.

5° *Coloration*

a) La coloration classique selon Papanicolaou a été largement utilisée. Il s'agit de la coloration à l'hématoxyline de Harris différenciée à l'eau chlorhydrique à 0,5 %, suivie de bains dans des solutions alcooliques successives d'OG 6 et d'EA 36.

b) Depuis plusieurs années, notre Laboratoire utilise des colorants bien codifiés qui nous permettent de colorer nos lames grâce à un appareil automatique à deux étages, comprenant 23 bacs de la marque Shandon Eliott.

— Le colorant nucléaire : Hémalun acide de Mayer.

On dissout 1 g d'hématoxyline dans 500 cm^3 d'eau distillée chaude non bouillie. Après dissolution, on ajoute 50 g d'alun de potassium.

Après refroidissement, on ajoute la solution suivante, préparée à l'avance :

- Iodate de sodium..... 0,20 g
- Eau distillée. . . .. 50 cc

Immédiatement après ce mélange, on ajoute la solution suivante préparée extemporanément :

- Hydrate de chloral..... 50 g
- Eau distillée..... 400 cc
- Acide citrique..... 1 g

Cet hémalun fournit une coloration nucléaire fine, constante, des plus durable, et sans différenciation.

— Le colorant cytoplasmique est dérivé du colorant de Shorr.

On mélange successivement :

- Alcool à 50°..... 200 cc
- Ecarlate Biebrich..... 0,5 g
- Orange G..... 0,5 g
- Vert de méthyle..... 0,5 g
- Acide phosphotungstique..... 0,5 g
- Acide phosphomolybdique..... 0,5 g
- Acide acétique..... 1 cc

Ce colorant fournit des teintes bien différenciées, mais pâles, sans empatement des cellules.

La technique de coloration proprement dite est simple et utilisable sur le Shandon Eliott automatique :

— Les frottis fixés à l'alcool-éther sont amenés à l'eau courante par des bains d'alcool à 80°, puis à 70°.

— Ils sont lavés à l'eau distillée pendant 5 minutes.

— Les placer dans l'Hémalun de Mayer pendant 4 minutes.

— Les mettre dans l'eau courante pendant 5 minutes.

— Puis les plonger dans l'eau courante renfermant une pincée de carbonate de lithium, pendant 3 à 5 secondes, en vue de bleuir intensément les noyaux.

— Laver à l'eau courante pendant 5 minutes.

— Les plonger dans deux bains d'alcool à 50°.

— Colorant cytoplasmique complexe : 2 minutes.

— Rincer à l'eau distillée : deux bains.

— Puis bains successifs d'alcool à 70°, 90°, 100° et deux bains de Xylol.

Les lames peuvent alors séjourner dans le Xylol. Elles seront montées ultérieurement au baume.

Cette technique présente l'avantage d'être automatique et ne montre jamais de surcoloration. En outre, elle ne nécessite pas de différenciation après le temps de coloration du noyau.

Les cytoplasmes et les plages de coagulum séro-muqueux sont pâles. Le repèrage des noyaux hyperchromatiques est grandement facilité, car ces derniers se détachent très nettement sur le fond de la préparation.

Pour les filtres millipores, il est nécessaire de les transporter un à un dans des boîtes de Pétri de petit diamètre; ces boîtes sont disposées en batterie et renferment les différentes solutions de l'appareil automatique. Les colorants sont identiques, mais la solution complexe pour le cytoplasme est diluée de moitié par de l'alcool à 50°. La seule difficulté est de rendre les filtres transparents à la lumière. Dans ce but, les bains d'alcool éthylique absolus doivent être prolongés à 10 minutes et ceux de Xylol à 30 minutes minimum.

Le montage sera effectué en déposant une goutte volumineuse de baume sur une lame; le filtre sera posé sur cette goutte, face numérotée, c'est-à-dire face cellulaire en haut.

Une deuxième goutte de baume est déposée et, enfin, la lamelle de 24 × 50 mm recouvre le tout.

A la pression, le baume doit déborder largement les limites du filtre millipore et combler l'espace périphérique entre lames et lamelles.

Pour les coupes histologiques des culots inclus, nous avons utilisé la technique précédemment citée pour les

frottis par étalement, effectuée grâce à l'automate à coloration à deux étages type Shandon Eliott.

6° *Examen microscopique*

Les lames ont été examinées au microscope Wild à 360 grossissements pour le repérage des éléments dysplasiques évidents et des placards cellulaires.

Une étude cytologique plus fine a été pratiquée en vue de confirmer les caractères dysplasiques ou non des éléments, étude faite à des grossissements supérieurs.

Les micro-photographies ont été pratiquées au photo-microscope Zeiss automatique.

B. Histologie

Technique des fragments tissulaires biopsiques.

1° *Prélèvement*

Par pince à biopsie, sous contrôle de la vue à travers l'œsophagoscope.

2° *Fixation et inclusion*

Les micro-fragments prélevés sont immédiatement immergés dans le fixateur de Duboscq-Brazil. Après une durée minima de 6 heures de fixation, les fragments sont déshydratés par trois bains successifs d'acétone en 6 à 10 heures. Ils sont mis à l'étuve dans un bain de paraffine fondue à 58°C pendant 4 à 6 heures suivant leur taille.

Ils sont ensuite inclus entre barre de Leucquart.

3° *Coupe et coloration*

Les blocs sont coupés au microtome Minot en coupes sériées à 7 microns d'épaisseur. Les rubans sont conservés en tiroirs, jusqu'au résultat définitif.

Les coupes sont étalées sur lames enduites d'albumine de blanc d'œuf-glycérine, et séchées.

Nous avons utilisé la coloration de Van Gieson au picro-ponceau à l'hématoxyline de Weigert, différenciée automatiquement par le colorant du picro-ponceau.

4° *Lecture*

Les lames ont été examinées au microscope Wild à 360 grossissements, puis à des grossissements supérieurs pour préciser la nature histologique des lésions.

II. Histo-pathologie de l'œsophage

1. Les malformations

Les anomalies de dimension peuvent porter sur la longueur ou le diamètre de l'œsophage, les anomalies de forme avec le diverticule acquis ou congénital n'ont pas de traduction cytologique et sortent du cadre de notre étude.

Par contre, les anomalies de topographie histologique doivent être connues. En effet, la muqueuse œsophagienne peut être le siège d'hétérotopies gastriques avec présence de glandes cardiales ou fundiques provoquant une interruption de la muqueuse dermo-papillaire épidermoïde. Il peut exister des hétérotopies respiratoires avec épithélium cylindrique cilié, remplaçant le revêtement épidermoïde. On peut même observer la présence de glandes bronchiques et de cartilage hyalin.

Dans la moitié inférieure de l'œsophage peuvent exister des hétérotopies sébacées représentées par des glandes typiques sans formation pilaire.

2. Les réactions inflammatoires

Outre ces malformations, l'œsophage peut être le siège de processus inflammatoires; ceux-ci se traduisent par une œsophagite desquamative avec ulcération du revêtement épidermoïde et infiltration cellulaire polymorphe du chorion mis à nu.

Cette lésion peut évoluer vers l'œsophagite chronique : l'épithélium est alors le siège d'une leucoplasie et très souvent d'une papillomatose avec réaction inflammatoire du chorion. Au cours des poussées évolutives, le revêtement épithélial pourra s'amincir et parfois même s'ulcérer. Il existe toujours une participation de la sous-muqueuse qui est épaissie et qui renferme des infiltrats lympho-plasmocytaires d'étendue variable. Progressivement cette celluleuse sera le siège d'une sclérose.

3. Les tumeurs de l'œsophage

a) *Les tumeurs bénignes*, par ordre croissant de fréquence on peut observer :

— des papillomes. Il s'agit de tumeurs bénignes constituées par des axes conjonctifs angiomateux papillaires végétants, revêtus d'un épithélium hyperacanthosique et hyperkératosique. Il existe rarement une leucoplasie en surface;

— des neurofibromes. Les cellules tumorales sont plus fibroblastiques que dans les schwannomes. Elles constituent des tourbillons séparés par des faisceaux de collagène assez grêles;

— des angiomes. Le chorion renferme des lacunes vasculaires de diamètre variable, à lumière limitée par un endothélium continu;

— des chondromes. Il s'agit d'une dysgénésie avec

apparition d'une matrice abondante, riche en mucopolysaccharides enserrant des cavités de diamètre réduit. On y trouve des chondroblastes et des chondrocytes;

— des lipomes. Cette tumeur, souvent pédiculée, est constituée par un axe conjonctif occupé par des îlots d'adipocytes adultes, typiques, organisés autour de travées fibro-conjonctives grêles;

— des fibromes. Ils sont formés par des faisceaux tourbillonnants de collagène et de cellules conjonctives fibrocytaires fusiformes. Elles sont dépourvues de dysplasie nucléaire et de mitose;

— les leiomyomes, sont des tumeurs bénignes les plus fréquemment rencontrées. Elles se localisent préférentiellement dans la musculeuse. Elles sont constituées par des fibres musculaires lisses néoformées; les noyaux prennent fréquemment une disposition en palissade se rapprochant des images observées dans les neurinomes et les myomes. Ces cellules peuvent posséder un noyau augmenté de volume avec chromatine assez irrégulière. On n'observe pas de mitose.

b) *Les tumeurs malignes :*

Elles sont fréquentes et représentent 4 % des cancers.

1) *L'épithélioma épidermoïde.* — Il est constitué par des cordons massifs, anastomosés entre eux, formés de cellules malpighiennes riches en dysplasies nucléaires et en mitoses. Suivant le degré de différenciation, on observe une kératinisation d'importance variable avec formation possible de type corné correspondant à un épithélioma malpighien spino-cellulaire.

Ces travées carcinomateuses infiltrent la muqueuse et présentent une tendance marquée à l'envahissement de la sous-muqueuse.

En surface, le néoplasme peu végétant présente cependant des phénomènes d'ulcération plus ou moins étendue.

Il faut souligner le tropisme de cette tumeur pour les ganglions lymphatiques régionaux et à distance la relation avec la tendance à l'infiltration des cordons néoplasiques à travers la paroi de l'œsophage.

C'est ainsi que pour les cancers du tiers supérieur de l'œsophage ces métastases véhiculées par le riche réseau lymphatique péri-œsophagien se localisent dans les ganglions cervicaux profonds, rétropharyngiens et para-trachéaux.

Pour le tiers moyen de l'œsophage, l'atteinte portera sur les ganglions parabronchiques et médiastinaux.

Pour le tiers inférieur, seront atteints les ganglions péribronchiques, médiastinaux postérieurs, paracardiaques et les ganglions cœliaques.

Les ganglions sus-claviculaires pourront être intéressés quel que soit le niveau du carcinome.

C'est dire, compte tenu de cette fréquence des métastases, l'intérêt d'un cytodiagnostic régulier chez des sujets théoriquement prédisposés au cancer de l'œsophage, en particulier ceux présentant un rétrécissement cicatriciel après ingestion de caustique, par exemple.

2) *L'épithélioma glandulaire ou adénocarcinome.* — Cette tumeur peut se développer soit à partir des glandes du cardia, soit à partir des glandes gastriques hétérotopiques, incluses dans la muqueuse de l'estomac. Elle est formée de tubules irréguliers, à lumière étroite, limitée par un épithélioma pauci-stratifié riche en dysplasies nucléaires et en mitoses. Ces éléments infiltrent anarchiquement le chorion de la muqueuse et de la sous-muqueuse, mais respectent longtemps la musculeuse.

L'activité sécrétoire de ces glandes néoplasiques est

variable, et correspond à un produit muqueux P.A.S. positif.

3) *L'adéno-acanthome.* — Il s'agit d'un épithélioma glandulaire identique au précédent, mais de larges zones subissent une métaplasie malpighienne avec formation d'assises cellulaires de type intermédiaire et superficiel, aboutissant à la constitution de perles ou globes cornés.

4) *L'épithélioma indifférencié de type « Oat Cell Carcinoma ».* — La tumeur est formée de plages confluentes de cellules indépendantes, de taille réduite, et de forme ovalaire. Les noyaux, plus ou moins oblongs, de diamètre constant et uniforme, possèdent une chromatine dysplasique en charge et en répartition. Les figures de mitose sont très nombreuses. Le stroma, peu abondant, dessine quelques travées scléreuses.

5) *Les sarcomes.* — L'œsophage peut exceptionnellement être le siège de tumeurs conjonctives, le plus souvent pédiculées dans sa lumière.

On observe :

— des fibro-sarcomes constitués par des faisceaux de collagène à disposition plexiforme, et par des fibrocytes à noyau riche en dysplasies chromatiniennes et en mitoses ;

— des leiomyosarcomes. On y découvre des faisceaux entrelacés de cellules musculaires lisses peu différenciées. Les gros noyaux allongés des cellules tumorales sont remarquablement polymorphes et parfois monstrueux. L'activité cinétique est notable. Les nucléoles sont proéminents ;

— les rhabdomyosarcomes. Les éléments musculaires striés se différencient dans un blastème d'aspect myxomateux ou sarcomateux. Les cellules et les fibres volumineuses, parfois plurinucléées, possèdent des noyaux

irréguliers riches en mitoses. La charge glycogénique est très importante;

— les réticulopathies peuvent être représentées par le lympho-réticulo-sarcome : le chorion est infiltré par des cellules réticulaires à noyaux augmentés de volume, à nucléoles multiples, à chromatine disposée en blocs assez grossiers. Certaines cellules isolées prennent l'aspect d'un lymphoblaste particulièrement dysplasique.

La lymphogranulomatose maligne peut aussi se manifester. Le chorion est infiltré par une scléreuse enserrant les cellules de la trame réticulo-histiocytaire se transformant en cellules épithélioïdes et en cellules de Sternberg. Ces dernières sont volumineuses et possèdent un noyau central, irrégulier, avec chromatine inégale et grossière. Les nucléoles sont constants et bien visibles. Les polynucléaires peuvent être nombreux.

Toutes ces tumeurs citées sont des tumeurs primitives de l'œsophage. Cependant les cancers secondaires existent.

Il peut s'agir de l'extension de tumeurs de voisinage provenant de l'hypopharynx, du larynx, de la trachée et de la thyroïde. De même, à un étage inférieur, l'extension peut se faire à partir des bronches du médiastin ou de l'estomac.

On peut encore observer des métastases provenant de cancers du sein, du testicule, du poumon.

Il a été enfin signalé la possibilité de métastase d'un naevo-carcinome.

III. Cytologie des frottis

1° Cytologie de l'œsophage normal

Les cellules desquamées correspondent à des éléments superficiels de l'épithélium épidermoïde œsophagien. Ces éléments mesurent de 20 à 50 microns de diamètre.

Ils ont une forme polygonale régulière. On distingue des éléments acidophiles ou basophiles, et ils possèdent ou non un noyau pycnotique.

Les polynucléaires et les lymphocytes sont très rares. Les éléments mononucléés proviennent des éléments amygdaliens de la cavité buccale et du pharynx.

2° Interprétation des frottis

Nous rappellerons brièvement les critères classiques cytologiques de malignité.

A. *Modifications nucléaires*

Nombreuses, elles peuvent s'observer quant à la forme et la taille, mais aussi au niveau des différents éléments.

— Variation de forme et de taille: les noyaux peuvent présenter des formes très diverses : encochés, polylobés, bourgeonnants en surface. L'aspect fusiforme est fréquent au niveau de l'œsophage.

La taille est le plus souvent augmentée et peut aboutir à un gigantisme, avec diamètre quinze fois supérieur à celui d'une cellule normale.

L'anisonucléose est toujours observée et représente un critère des plus constants.

— Modification du rapport nucléo-plasmatique.

L'augmentation du volume du noyau des cellules carcinomateuses ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle du volume du cytoplasme.

L'augmentation de l'index nucléo-plasmatique est un des caractères les plus significatifs.

— Modification de la charge et de la répartition de la chromatine.

C'est le critère obligatoire de malignité. Le noyau est hyperchromatique, se colore d'une façon plus intense

par l'hémalun, par suite d'une augmentation de la charge en A.D.N. En outre, la chromatine se répartit d'une façon anarchique. Elle constitue des mottes de volume variable, de forme irrégulière, laissant de larges plages de suc nucléaire, vide de chromatine. Les blocs s'accolent souvent à la membrane nucléaire qui est très épaissie; celle-ci présente des zones de densification irrégulière. La surcharge peut atteindre un tel degré que le noyau devient alors très compact, dense et hyperchromatique.

— Modification des nucléoles.

Ces modifications caractérisent aussi la cellule cancéreuse. Il s'agit d'une augmentation de la taille du nucléole qui devient géant.

En outre, il est fréquemment constaté une augmentation du nombre de ces nucléoles.

De plus, les contours et la forme peuvent devenir des plus irréguliers. Leur contenu prend souvent une structure hétérogène avec apparition de petites vacuoles claires, souvent multiples.

B. *Modifications cytoplasmiques*

Elles ne représentent pas un critère de malignité, mais elles permettent de préjuger du type histologique du cancer en cause. Ainsi l'acidophilie des cellules fusiformes correspondra à un épithélioma épidermoïde. Par contre, la basophilie avec macro-vacuolisation du cytoplasme répondra plutôt à un épithélioma glandulaire.

C. *Variation de forme et de taille des cellules*

L'anisocytose représente un critère de moyenne importance qui viendra s'ajouter aux autres caractères dysplasiques. La variation de diamètre peut s'étendre de 1 à 12.

De même, les variations de forme peuvent être très marquées; nous les décrirons en détail ultérieurement.

D. *Nombre et groupement des cellules*

Il est certain que les tumeurs malignes desquament un nombre élevé de cellules. Ces dernières constituent très souvent des placards.

E. *Présence de mitoses*

Les images de division sont excessivement rares en ce qui concerne les cellules normales.

Par contre, dans les placards carcinomateux, on observe parfois des images de mitoses qui peuvent être anormales avec anomalies chromosomiales de forme et de position. On observe parfois des plaques équatoriales atypiques en relation avec une tripolarité.

3° Classification des frottis

Nous avons adopté la classification de Papanicolaou et Traut. Elle comprend cinq classes; le chiffre correspondant à la classe est précédé de la lettre P en hommage à Papanicolaou dont les travaux représentent la base du cytodiagnostic.

— Classe P1: absence de cellule anormale; le prélèvement renferme exclusivement des cellules superficielles de type épidermoïde.

— Classe P2: absence de cellule cancéreuse; le prélèvement n'est cependant pas normal. On peut observer, par exemple, des hématies, des polynucléaires, des cellules des assises profondes du revêtement épithélial.

— Classe P3 : le résultat est douteux. Les cellules anormales ne sont pas suffisamment dysplasiques et leurs anomalies structurales ne peuvent être désignées comme bénignes ou malignes.

— Classe P4 : présence de cellules cancéreuses; les éléments sont caractéristiques mais peu nombreux.

— Classe P5 : présence de cellules cancéreuses nombreuses et typiques.

Il faut préciser la signification de cette classification :

— Les classes P1 et P2 permettent d'affirmer l'absence de processus cancéreux à condition que les cordons néoplasiques soient en relation avec la lumière de l'œsophage.

— La classe P3 correspond à un résultat douteux. L'incertitude relève habituellement de la pauvreté de la collecte. Il est pratiquement impossible de donner un diagnostic P4 d'après l'observation de deux cellules dysplasiques isolées.

— Les classes P4 et P5 correspondent à des prélèvements qui renferment des cellules cancéreuses. Certes, le diagnostic de cancer n'est pas pour autant établi avec certitude. Cependant, même si la biopsie s'avère négative, nous verrons que, dans un nombre élevé de cas, la découverte de cellules dysplasiques sera la seule preuve formelle du cancer de l'œsophage.

4° Caractères cytologiques particuliers des cancers de l'œsophage

a) *L'épithélioma indifférencié*

Les cellules desquament en placards formés d'éléments à rapport nucléo-plasmatique très élevé. Les noyaux, relativement monomorphes, montrent un contour régulier, mais la chromatine très augmentée quantitativement se dispose en gros amas anguleux relié par des ponts de substance chromatique dense.

Le cytoplasme est basophile, réduit à une mince bande périphérique. L'anisonucléose est peu marquée.

b) *L'épithélioma épidermoïde*

Il s'agit d'épithéliomas malpighiens peu différenciés. L'anisonucléose est marquée. Les noyaux sont irréguliers, parfois monstrueux, à chromatine hautement dysplasique. Les nucléoles sont volumineux, multiples, de contour plurilobé.

Les cytoplasmes, peu abondants, demeurent basophiles.

c) *Les épithéliomas malpighiens spino-cellulaires*

Ils se caractérisent par l'apparition de cellules très atypiques. On peut observer :

— des cellules fusiformes ou « spindle-cells ». Elles sont allongées, rubannées, avec des extrémités filiformes. Le noyau étiré est intensément hyperchromatique. Le cytoplasme est acidophile, homogène et sans enclave;

— des cellules « en têtards » ou « tadpole-cells ». Le cytoplasme constitue une masse volumineuse dans laquelle se localise un noyau nettement dysplasique. Le cytoplasme se poursuit par une flammèche plus ou moins longue. Il est le plus souvent basophile.

On retrouve des cellules ovalaires ou polyédriques isolées ou en micro-placards typiquement cancéreux; ces éléments présentent très souvent une dyskératose nette avec acidophilie cytoplasmique.

d) *Les épithéliomas glandulaires*

Les cellules desquament en micro-placards. La taille globale est relativement peu augmentée et le noyau peut être, soit central, soit excentré. Les anomalies chromatiniennes sont nettes.

Le cytoplasme est toujours basophile et se caractérise par une vacuolisation constante. La limite des enclaves est imprécise. Le nombre des vacuoles est variable. Leur

abondance peut aboutir à des images relativement rares en « chaton de bague ».

Sur le plan histochimique, ces vacuoles correspondent dans la majorité des cas à un mucus positif à la réaction d'Hotchkiss Mac Manus.

5° Les éléments d'accompagnement

Ils ne représentent pas un critère de malignité, qu'il s'agisse d'hématies, de polynucléaires ou d'éléments mononucléés d'origine inflammatoire. Ils peuvent s'observer aussi bien dans les processus ulcératifs d'une œsophagite d'étiologie variable que dans les cancers ulcérés et surinfectés.

Une mention spéciale doit être faite en ce qui concerne les histiocytes. En effet, ces éléments, le plus souvent sphériques, peuvent devenir très volumineux et posséder un noyau à chromatine densifiée et nucléole hypertrophique. Le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome s'effectuera sur l'aspect micro-vacuolisé donnant une structure spumeuse à l'histiocyte. De plus, cet élément renferme le plus souvent plusieurs noyaux, phénomène inhabituel pour la cellule épithéliomateuse glandulaire.

Il faut signaler que certains débris alimentaires peuvent être retrouvés, en particulier par la technique du lavage-aspiration. Leur présence mérite d'être connue pour éviter toute erreur d'interprétation.

Enfin, la technique sus-citée ramène parfois des éléments épithéliaux gastriques. Ces cellules à disposition palissadique possèdent un cytoplasme riche en vacuoles de nature glyco-protéinique, identiques à celles de l'adéno-carcinome. Seules, la taille réduite de ces éléments et la régularité de la chromatine nucléaire permettront d'éviter un diagnostic faux positif.

IV. Résultats globaux

1° Une enquête a été faite au Centre Régional Anti-cancéreux, Hôpital Lagrave, Toulouse.

Nous n'avons retenu que les dossiers des malades où la cytologie et l'histologie ont été simultanément faites à partir de la technique de la sonde porte-coton (attouchement de la tumeur à travers l'œsophagoscope).

Donc les résultats portent sur une population réduite par rapport au nombre d'hospitalisés supposés être porteurs d'un cancer de l'œsophage. Ceci est lié aux contre-indications ou à l'impossibilité de l'œsophagoscopie. Par ailleurs, certains malades externes, dont le diagnostic histologique avait déjà été fait, n'ont pas subi une nouvelle œsophagoscopie.

Ainsi, sur quelques 760 cas, nous n'avons retenu que 362 observations, dont celles de 17 sujets de sexe féminin.

Les examens ont été refaits dans 51 cas, totalisant :

— 415 biopsies,
— 419 frottis.

Les examens cytologiques se répartissent comme suit :

— 231 frottis positifs (classe P4, P5),
— 178 frottis classés P1, P2,
— 10 frottis classés P3.

Nous avons pu vérifier histologiquement 257 cancers, parmi lesquels :

— 67 épithéliomas épidermoïdes peu différenciés,
— 157 épithéliomas malpighiens spino-cellulaires,
— 18 épithéliomas glandulaires,
— 15 épithéliomas indifférenciés.

2° Une enquête a été faite en dehors du Centre Régional Anti-cancéreux.

Nous avons pratiqué le prélèvement par la technique du lavage-aspiration au sérum physiologique chez 58 malades suspects de cancer œsophagien.

Les résultats sont les suivants :

— 17 frottis classés P2,
— 41 frottis classés P5.

TABLEAU I

Année	Frottis pratiqués	Classe P4, P5		Classe P3		Classe P1, P2		Biopsies pratiquées	Biopsies positives	
1957	27	9	33,3 %	3	11,1 %	15	55,5 %	25	21	84 %
1958	24	9	37,5 %	1	4,1 %	14	58,3 %	24	14	58,3 %
1959	24	9	37,5 %			15	62,5 %	24	10	45 %
1960	26	7	26,9 %	4	15,3 %	15	57,6 %	27	13	48,1 %
1961	28	17	60,7 %			11	39,3 %	26	18	69,2 %
1962	34	11	32,3 %	1	2,9 %	22	64,7 %	34	20	58,2 %
1963	38	20	52,6 %	1	2,6 %	17	44,7 %	37	20	54 %
1964	45	22	48,8 %			23	51,1 %	45	24	53,3 %
1965	40	27	67,5 %			13	32,5 %	40	27	67,5 %
1966	33	25	75,7 %			8	24,2 %	33	21	63,6 %
1967	45	35	77,7 %			10	22,2 %	45	29	64,4 %
1968	27	17	63,5 %			10	37,4 %	27	17	63,5 %
1969	28	23	82,5 %			5	17,5 %	28	23	82,5 %
TOTAL	**419**	**231**	**55,1 %**	**10**	**2,3 %**	**178**	**42,5 %**	**415**	**257**	**61 %**

Résultats des examens pratiqués chez des sujets suspectés d'être porteurs d'un cancer de l'œsophage.
(Centre régional anticancéreux.)

DISCUSSION

I. Valeur du cytodiagnostic du cancer de l'œsophage

A. Analyse des résultats obtenus par la technique de la « sonde porte-coton »

1° *Cas rencontrés*

a) *Les diagnostics faussement positifs : peut-on envisager ce cas ?*

Sur 419 frottis, nous avons obtenu 31 frottis classe P4, P5, correspondant à des biopsies négatives.

Tous ces frottis ont été pratiqués chez des sujets :

— souffrant de dysphagie depuis au moins un mois et certains depuis plus de six mois;

— présentant des images radiologiques des plus évocatrices;

— chez lesquels l'œsophagoscopie montra la lésion tumorale;

— aucun n'ont survécu, sauf quatre sujets qui se sont présentés pour la première visite courant 1969.

C'est dire la forte présomption de cancer. La nécropsie n'a pas toujours été pratiquée.

Pour illustrer ces cas où la clinique à elle seule présume du diagnostic du cancer de l'œsophage, nous publions quelques observations parmi les plus évocatrices.

Obs. n° 1 : En... Philippe, 66 ans, se plaint de dysphagie aux solides depuis un mois.

Image lésionnelle très discrète au niveau du tiers inférieur de l'œsophage; rétrécissement modéré sur une vertèbre; contour légèrement irrégulier.

Œsophagoscopie : à 34 cm, bourgeonnement en croissant, s'étendant de 12 heures à 14 heures; infiltration importante de toute la muqueuse; sténose franchissable.

Deux examens histologiques et biopsiques ont été pratiqués à 15 jours d'intervalle (2 histologies négatives et 2 frottis P5).

Traité par cyclothérapie, il est décédé 8 mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

Obs. n° 2: Ag... Antonin, 63 ans, se plaint de dysphagie aux solides depuis six mois.

La radiologie montre un rétrécissement régulier du tiers inférieur avec dilatation susjacente.

En œsophagoscopie, rétrécissement infranchissable à 39 cm; pas de bourgeons visibles, rigidité de la muqueuse.

Deux examens histologiques et biopsiques ont été pratiqués : seuls les frottis ont été positifs.

Traité par cyclothérapie, il est décédé 4 mois après.

Obs. n° 3 : La... Léon, 46 ans, éthylique, se plaint de dysphagie aux solides depuis un mois.

La radiologie montre une sténose en regard de D4, D5, D6.

A l'œsophagoscopie, surélévation blanchâtre, dure, ulcérée, à 23 cm; sténose infranchissable à l'œsophagoscope.

Traité par cyclothérapie et endoxan, il est décédé 8 mois après l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle

œsophagienne. (L'histologie s'était montrée négative; mais nous avons obtenu deux P5.)

Obs. n° 4: La... Urbain, 62 ans, éthylique, se plaint de dysphagie aux solides depuis cinq mois. Un amaigrissement important est signalé.

La radiologie montre une sténose modérée, en regard de D10, D11, sans dilatation sus-jacente.

A l'œsophagoscopie, à 27 cm, la paroi latérale droite est ulcérée et infiltrée, avec sténose franchissable à l'œsophagoscope.

Deux examens histologiques et biopsiques ont été pratiqués à 15 jours d'intervalle (2 frottis P5 et 2 histologies négatives).

Il est décédé dans le Service après fistulisation.

A la nécropsie : infiltration de cellules anaplasiques, presque entièrement remaniée par des phénomènes de nécrose.

Obs. n° 5: Pr... Dolorès, 38 ans, se plaint de dysphagie aux solides depuis trois mois et de toux opiniâtre depuis un mois.

A la radiologie : images irrégulières en regard de D9, D10. Lacune au niveau du tiers inférieur.

A l'œsophagoscopie, à 30 cm, sténose avec coudure; muqueuse hémorragique infiltrée. La cytologie est positive, mais l'histologie se montre négative.

Décédée dans le Service, la nécropsie montra un adénocarcinome.

Etant donné ce faisceau d'arguments, on ne peut pas parler de faux positifs. Nous ne considérerons comme faux positifs que les quatre derniers cas cités, c'est-à-dire

les cas où les sujets sont encore en survie. Ce qui nous donne un pourcentage de 1,8 % de diagnostics faux positifs.

b) *Les diagnostics faussement négatifs :*

— Dans 2 cas, la biopsie et les fottis furent négatifs. Cependant la nécropsie révéla deux cancers de l'œsophage.

— Dans 62 cas, nous avons obtenu une cytologie négative avec une histologie positive.

Ces 62 diagnostics faussement négatifs correspondent donc à des cancers prouvés par l'histologie.

Peut-on expliquer l'absence d'éléments malins ? Diverses hypothèses s'offrent à nous.

1° La tumeur ne desquame-t-elle pas ? Chose exceptionnelle. car trop souvent ce sont des cancers largement invasifs, développés sur une hauteur de vertèbre variable (une à trois). Or, si par exemple, dans le cancer *in situ* du col de l'utérus, cet état de fait peut s'observer, étant donné le développement moyen des cancers de l'œsophage au moment du diagnostic, ceci paraît peu vraisemblable.

2° La technique peut-elle être mise en cause ?

— Notre technique consistant à faire un attouchement de la lésion par un coton sec, monté sur une sonde porte-coton, l'effet érosif est-il suffisant ?

— Le contrôle de l'œsophagoscopie étant indispensable, il arrive parfois que la progression de l'œsophagoscope soit stoppée par un bourrelet d'œdème sus-jacent. Le porte-coton peut généralement franchir la sténose. Mais alors l'attouchement de la tumeur ne se fait-il pas aveuglément ?

— Bien que le cytologiste ait été le même, les prélèvements furent souvent effectués par de nombreux médecins en cours de spécialité O.R.L. Une question d'habitude

du prélèvement et de l'étalement sur la lame ne peut-elle pas intervenir ?

3° De nombreux éléments peuvent être recueillis, certains pouvant porter à confusion. D'où la nécessité d'un cytologiste exercé.

Après cette énumération d'hypothèses, deux nécessités s'imposent :

1° Pratiquer de nombreux prélèvements, si possible par le même opérateur. Depuis quelques années, le chef du Service O.R.L. a exigé de ses stagiaires et collaborateurs la technique suivante, seulement modifiée quant au nombre de prélèvements : 3 attouchements avant la biopsie, 1 après la biopsie.

2° La présence d'un cytologiste exercé est indispensable pour pouvoir lire de tels examens; en effet, il faut savoir rechercher l'élément malin au milieu d'une telle pléiade d'éléments d'accompagnement sans intérêt.

TABLEAU II

1957	12	1964	8
1958	6	1965	4
1959	3	1966	3
1960	3	1967	4
1961	3	1968	3
1962	9	1969	4
1963	2		

Diagnostics faussement négatifs

TABLEAU III

Années	Nombre de frottis P3	Biopsies positives	Biopsies négatives
1957	3	2	1
1958	1	1	»
1960	4	2	2
1962	1	1	»
1963	1	»	1
TOTAL	10	6	4

Frottis classés P3.
Concordance avec l'histologie.

Si au cours des années (Tableau II) on considère le nombre de faux négatifs, on constate qu'avec l'amélioration de la technique, la rigueur du prélèvement et l'expérience croissante du cytologiste, ces cas diminuent très vite.

Sur 419 frottis, nous avons eu 64 diagnostics faux négatifs, ce qui nous fait 15 %.

Une étude bibliographique montrerait que notre méthode donne le plus fort pourcentage de faux négatifs.

c) *Les frottis classés P3 :*

Par définition, la classe P3 correspond à un résultat douteux : C'est traduire l'embarras du cytologiste qui ne peut s'exprimer sur la bénignité ou la malignité de la lésion.

Nous avons eu 10 frottis classés P3, se répartissant de la façon suivante :

— 6 frottis correspondant à une histologie positive;

— 4 frottis correspondant à une histologie négative: ce qui nous donne 2,4 % de frottis classés P3.

Nous devons observer encore une fois que ces cas se présentent dans les premières années d'application de la technique : il est donc incontestable que l'amélioration de la technique et l'expérience du cytologiste jouent un rôle primordial.

2° *Concordance avec l'histologie*

Cette étude est faite à partir de cancers histologiquement prouvés. Les frottis correspondent à ces cas seulement.

Le Tableau IV nous montre une élévation progressive de la concordance avec l'histologie.

Sur l'ensemble des cancers à histologie positive, soit 257, nous avons eu 189 cytologies positives, ce qui correspond à une concordance dans 73,5 % des cas.

La haute exactitude de la cytologie est prouvée, car même avec une méthode qui paraît moins bonne que d'autres, nous atteignons dans certains cas une concordance de 89,6 %.

TABLEAU IV

Année	Nombre de biopsies	Nombre de frottis P4, P5	Pourcentage de concordance
1957	21	9	42,9 %
1958	14	7	50 %
1959	10	7	70 %
1960	13	7	53,8 %
1961	18	16	88,8 %
1962	20	10	50 %
1963	20	18	90 %
1964	24	15	62,6 %
1965	27	24	88,8 %
1966	21	18	85,6 %
1967	29	26	89,6 %
1968	17	13	76,4 %
1969	23	19	86 %
TOTAL	**257**	**189**	**73,5 %**

Concordance avec l'histologie.

3° *Exactitude de nos résultats : pourcentage par rapport au nombre de cancers prouvés.*

Pour étudier l'exactitude de la cytologie du cancer de l'œsophage, nous ne pouvons résonner que sur des cancers qui ont fait leur preuve, soit par l'histologie, soit par la nécropsie.

Donc, nos pourcentages porteront sur :

27 cas où la cytologie fut positive, avec histologie négative, mais où la clinique est indiscutable quant à la preuve de cancer;

2 cas où la cytologie et l'histologie furent négatives, mais où la nécropsie fut positive;

6 cas où les frottis furent classés P3, mais confirmés par l'histologie;

62 cas où les frottis furent classés P1, P2, mais où la confirmation fut apportée par l'histologie;

189 cas où les frottis et biopsies furent concordants.

Soit 286 cas où le cancer de l'œsophage est confirmé.

Nous obtenons ainsi :

75,5 % de cytologie positive (P4, P5);
2,2 % de frottis classés P3;
22,3 % de cytologie négative (P1, P2).

Donc, 216 cancers furent correctement diagnostiqués par la cytologie, ce qui correspond à 75,5 % de diagnostics positifs.

Ces chiffres correspondent-ils à ceux obtenus par des méthodes différentes dans d'autres Centres? C'est le but d'un des chapitres suivants. Quelle est la place de la cytologie dans le diagnostic du cancer de l'œsophage ? Quelle est la méthode de prélèvement qui donne le plus de satisfaction ?

B. Analyse des résultats concernant la technique par « lavage-aspiration » au sérum physiologique

Il s'agit de cas provenant de malades examinés en dehors du Centre Régional Anti-cancéreux. Nous avons pratiqué ces examens chez 58 malades suspectés d'être porteurs d'un cancer œsophagien.

Nos résultats sont les suivants :

— 17 cytologies classe P2. dont 4 faux négatifs correspondant à des malades atteints d'un cancer œsophagien authentique;

— 41 cytologies classe P5, dont 2 faux positifs correspondant à 2 malades, dont l'évolution a montré au bout de cinq ans l'absence de tout processus évolutif cancéreux.

Donc, sur 58 cas, nous avons 4 faux négatifs, soit 6,8 %; sur 41 cytologies P5, nous avons 2 faux positifs, soit 4,8 %.

Il semble bien que :

— le pourcentage de faux négatifs soit très sérieusement abaissé;

— par contre, les faux positifs paraissent nettement plus nombreux. Cela tient au fait que dans la majorité des cas, les prélèvements préfixés au formol ont été expédiés par la poste et ont subi une cytolyse plus ou moins avancée avec altération cellulaire marquée.

La technique par « lavage-aspiration » semble donc donner des résultats plus satisfaisants, mais doit être pratiquée à proximité immédiate du laboratoire de technique. On retrouve cette notion fondamentale de la rapidité de fixation efficace, préconisée pour les autres prélèvements, en vue de la recherche de cellules cancéreuses.

C. Valeur du cytodiagnostic : Comparaison avec les résultats obtenus dans différents Centres de Recherche

Avant d'aborder les résultats, il est indispensable de rappeler les différentes techniques de prélèvement et de repérage des cellules malignes.

1° *Les techniques de prélèvement.*

a) Rinçage de l'œsophage par une solution alcaline, première technique appliquée par Marini, en 1909.

b) Méthode par « sonde-rape » mise au point par Crump et Henning, en 1949, et reprise en 1966 par Debray (méthode de « cyto-rape »).

c) Utilisation de la sonde à double courant par Lorber et analyse du liquide de lavage de l'œsophage.

d) Méthode d'abrasion par ballonnet fixé à l'extrémité d'une sonde, et recouvert d'une « résille » (Panico), méthode se rapprochant de celle de Martinez, par abrasion et entraînement cellulaire.

e) Solubilisation du mucus par un enzyme végétal, la papaïne, auquel on ajoute de la cystéine (pour favoriser l'action mucolytique de la papaïne), employée la première fois par Rosenthal et largement utilisée en cytologie gastrique.

f) Il faut citer :

— le procédé de la « mèche » de Debray;
— l'attouchement des lésions par un coton monté sur une sonde ou une pince à corps étrangers;
— l'aspiration directe des sécrétions;
— l'étude du liquide de rinçage de l'œsophagoscope (Lance);
— le procédé de la « curette rétrograde » de Loeper;
— la méthode des « empreintes cytologiques », de peu d'intérêt.

g) Ces dernières années des méthodes physico-chimiques ont été expérimentées pour tenter un meilleur repérage des cellules elles-mêmes :

— Baptista, au Portugal, étudia la fixation du P32 par les cellules cancéreuses de l'œsophage;
— Barthe, à Lyon, essaya la méthode en fluorescence par l'acridine orange.

h) Une méthode citée, mais peu employée, est celle de

la « centrifugation » après liquéfaction par les ultrasons.

2° *Quels sont donc les résultats obtenus et peut-on mettre en évidence la supériorité d'une de ces méthodes ?*

Il s'avère que nous obtenons des résultats légèrement inférieurs à ceux des autres Centres (Tableau V).

Après les 100 % de cytodiagnostics positifs d'Andersen (1949) et de Rubin (1953) sur lesquels il faut peut-être émettre quelques réserves, ce sont les Ecoles chinoises qui, avec le système de lavage de l'œsophage après obturation de sa lumière par ballonnet, obtiennent les meilleurs résultats avec 90,4 % et 90,7 % sur 879 cancers prouvés.

Cependant, le procédé de la « mèche » de Debray donne 80 % de bons résultats.

Si pour améliorer la statistique, nous prenions les résultats à partir d'une année arbitrairement fixée, soit 1965, année où par définition la technique de prélèvement et la lecture cytologique pourraient donner les meilleurs résultats, nous aurions les résultats suivants :

1965 : 27 cancers prouvés,	24 frottis P4, P5,	soit 88,8 %
1966 : 21	18	85,6
1967 : 29	26	89,6
1968 : 17	13	76,4
1969 : 23	19	86

En raisonnant donc sur un total de 100 cytologies P4, P5, pour 117 cancers prouvés, nous obtenons 85,4 % d'exactitude.

Ces années correspondent, comme nous l'avons dit, à la meilleure expérience du cytologiste, mais aussi à l'application avec laquelle le Service O.R.L. pratique les prélèvements.

Par rapport aux chiffres donnés par les auteurs

TABLEAU V

Auteurs	Année	Méthodes	Nombre de cancers prouvés	Nombre de frottis P4, P5	Pourcentage
—	—	—	—	—	—
Marini	1909	Lavage par solution alcaline	37	32	86,4 %
Simond et Caussade	1914	—	25	24	96 %
Andersen	1949	—	24	24	100 %
Andersen	1949	—	100	75	75 %
Imbriglia	1949	—	8	7	87,5 %
Friedman	1950	—	7	6	85,7 %
Pinto	1951	—	25	17	68 %
Bablick	1952	Lavage par solution de Ringer			85 %
Papanicolaou	1952	—	21	11	52,3 %
Rubin	1953	Solution de Ringer	9	9	100 %
Calvet	1953	Sonde porte-coton	15	10	66,6 %
Renaud	1953	—	12	10	83,3 %
Johnson	1955	—	148	103	69,1 %
Debray	1956	Procédé de la mèche	20	16	80 %
Gephart	1959	—			82 %
Messelt	1960	—	414		90 %
Rubin	1961	—			94 %
MacDonald	1963	—	23	16	70 %
Dee	1963	—			90 %
Schickendantz	1963	—	52	44	84,6 %
Prolla	1965	—	64	56	87,5 %
China's Medica	1966	Lavage de l'œsophage			90,4 %
China's Medica	1966	sur ballonnet	879		90,7 %
Debray	1967	Cyto-râpe			74 %
Travaux personnels		Sonde porte-coton	286	216	75,5 %

Résultats publiés par les différents Centres.

étrangers, un fait est à considérer: en effet, les plus forts pourcentages portent sur des petites séries :

— Rubin publie 100 % sur 9 cancers;

— Andersen publie 100 % sur 24 cancers.

Les autres publications portent sur une série moyenne de 26 cas.

Deux séries plus élevées ont des pourcentages inférieurs :

— Le même Andersen publie plus tard 75 % pour 100 cancers;

— Jhonson donne 69 % pour 148 cancers.

Seuls Messelt obtient 90 % sur 414 cancers, et les Ecoles chinoises avec la méthode de rinçage de l'œsophage obtiennent 90,7 % sur 879 cancers.

En fait, il s'avère soit par nos expériences personnelles, soit après une étude bibliographique, que la méthode par lavage de l'œsophage et aspiration du sérum physiologique donne des résultats plus satisfaisants.

II. Place de la cytologie dans le diagnostic des cancers de l'œsophage

Il est donc certain, devant la haute exactitude de la cytologie, de la valeur de cet examen. Il apporte une aide considérable et devant la simplicité des méthodes utilisées et les résultats obtenus, la cytologie devrait être largement employée, non seulement à des fins de diagnostic, mais aussi à des fins de dépistage. Et quoi qu'en disait Richir en 1956 « ... il serait vain de vouloir mettre sur le même plan la biopsie et la cytologie œsophagienne... Il s'agit de deux méthodes qui se complètent : celle-ci ne vivant que des insuffisances de celle-là », les résultats que nous avons publiés peuvent

laisser espérer l'utilisation de la cytologie en tant que moyen de dépistage précoce du cancer de l'œsophage. La cytologie étant alors utilisée comme seul moyen de diagnostic.

L'intérêt de ce diagnostic dit précoce est de dépister la maladie à son vrai début.

De nombreuses expériences biologiques ont été tentées en tant que moyen de dépistage précoce en cancérologie, la notion d'organe étant exclue. (Citées par KOUCHNER [30]).

— Techniques immunochromatographiques (KINDA, 1966).

— Recherche immunologique d'hormones gonadotropes humaines qui seraient élevées en cas de cancer (KREBS en 1946, NAVARRO en 1966).

— Intradermoréaction de MATSUBARA, utilisant des extraits de tumeurs riches en polysaccharides.

— Test d'ABDERHALDEN (recherche de ferments autolytiques spécifiques).

Des recherches plus récentes concernant l'augmentation du fibrinogène, de la C-réactive protéine, des microprotéines sériques, n'ont rien de caractéristique.

Seuls, peut-être, des progrès en matière d'immunologie pourront donner des résultats satisfaisants.

Donc, par défaut de meilleurs et plus simples moyens, il faut recourir à la mise en évidence de la cellule cancéreuse elle-même. On a proposé d'utiliser dans ces recherches certains caractères immunologiques :

— globulines fluorescentes,

— antisérum de lapin pour la détection de cellules de tumeurs gastriques ou pulmonaires.

En fait, peu de laboratoires sont équipés pour, alors que nous possédons dans chaque centre des cytologistes expérimentés. Les chiffres sont assez éloquents pour que

cette méthode soit très largement employée à des fins de dépistage.

Puissent les Ecoles chinoises nous donner l'exemple : China's Medecine publie en 1967 des résultats pratiqués sur une tranche de population suspecte de 2 314 personnes; 798 tumeurs malignes de l'œsophage ont été dépistées sur 879 cancers.

Une expérience française de prédépistage échelonné en pathologie digestive a été pratiquée par Albot et ses collaborateurs [3].

Il est regrettable que ces auteurs ne publient pas la participation d'un cytologiste au sein de leur équipe. En effet, ils mentionnent que les résultats suivants : sur 12 214 sujets suspectés, ont été dépistés 255 cas de cancers digestifs, dont 36 de l'œsophage, par la radiographie. Il semble qu'il ne serait pas difficile de faire subir à ces sujets un prélèvement par la méthode de lavage-aspiration et d'examiner ces liquides.

CONCLUSION

Nous ne pouvons que souligner l'intérêt du frottis en matière de diagnostic du cancer de l'œsophage, et être encouragé à persévérer par les écoles étrangères.

En utilisant une méthode appropriée et peu traumatisante pour les sujets, la haute exactitude de la technique cytologique nous permet d'avoir pratiquement un diagnostic de certitude. Cependant, la biopsie, lorsqu'elle est praticable, présente un intérêt certain, mais elle est gênée par les inconvénients de l'œsophagoscopie. D'où l'intérêt de pratiquer une méthode cytologique qui n'utilise pas l'endoscopie. D'autre part, l'endoscopie nécessite la participation d'un spécialiste, alors que les prélèvements cytologiques par lavage-aspiration pourraient être faits par un technicien spécialisé. Nos infirmières ne pratiquent-elles pas dans les services les tubages gastriques ?

En ce qui concerne le prédépistage, il faudrait éduquer nos populations peu dociles, afin que les causes désespérées ne hantent plus nos services et surtout que la

terreur du cancer ne fasse plus reculer l'échéance de la première consultation.

Est-ce vraiment de l'indocilité, ou bien n'est-ce qu'une mise en train pénible, et nous, médecins, n'aurions-nous pas un rôle à jouer ?

Vu : *Le Président de Thèse,*

Ch. BIMES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 21 janvier 1970.

Le Doyen,

Président du Conseil de Gestion,

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Akakura. — On cytodiagnosis by lavage of the esophagus in esophageal cancer. *Jap. J. Thorac. Surg.* (sept. 1965), *18*, 715-720.

[2] Akakura. — Exfoliative cytology of cancer of the esophagus and cardia. *Jap. J. Clin. Med.* (oct. 1966), *24*, 1831-1836.

[3] Albot (G.), Parturier-Albot (M.), Weine (S.) et Micholet (J.). — Pré-dépistage échelonné en pathologie digestive. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1969, *153*, n°s 17-18, 299-301.

[4] Alekseev (N.G.). — Méthode de prélèvement par aspiration pour obtention de matériel pour cytodiagnostic de cancer de l'œsophage. *Khirourguia* (Moscou), 1966, n° 1, 100-103.

[5] Andersen (H.A.), Mc Donald (J.R.) et Olsen (A.M.). — Diagnostic cytologique du cancer de l'œsophage et du cardia. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, mai 1949, *24*, 245-253.

[6] Babes (A.). — Diagnostic du cancer du col par les frottis. *Presse Méd.*, 1928, *36*, 451.

[7] Bablik (L.). — La cytologie du cancer de l'œsophage. *Arch. Ohren-Nasen-und Kehlkopfheilkunde*, déc. 1952, *161*, n°s 2-6, 295-301.

[8] Baptista (A.M.), Bastos (A.L.), Silvestre (M.E.). — Exfoliative cytology and autoradiography using P 32. *Gut. G.B.* (1964), n° 4, 353-354.

[9] Beale (L.S.). — Examination of sputum from a case of cancer of the pharynx. *Arch. Med.*, 1860, *2*, 44-48.

[10] Betschardt (E.). — Ueber die diagnose der malignes lungentumoren aus karzinom diagnostik. *Virschof Arch. F. Path. Anat.*, 1895, *142*, 86-100.

[11] Broders (A.C.). — Carcinomain situ conraste with begign penetrating epithelium. *J.A.M.A.*, 1932, *99*, 1670.

[12] Calvet (J. et coll.). — Le cytodiagnostic du cancer de l'œsophage. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1953, *40*, n° 1, 39-44.

[13] China's Med. — A cytologic study of esophageal carcinoma with the aid of an improvid bolloon method, 1966, n° 1, 76-79.

[14] China's Med. — The use of exfoliative cytology in clinical diagnosis and mass surveys for cancer of the oesephagus, 1967, n° 6, 479-484.

[15] Crump (A.P.), Henning (G.C.). — The diagnosis of carcinoma of the esophagus. The method of biopsy with the retrograde curette. *Gastroenterology. 13*, 1949, 153-159.

[16] Daniel (C.), Babes (A.). — Possibilité du diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Soc. Gyn. Bucarest*. Séance du 23 janvier 1927.

[17] Debray (C.-H.), Housset (P.), Martin (E.), Marche (Cl.) et Garat (J.-P.). — Un nouveau procédé de cyto- et d'histo-diagnostic : l'aspiration par sonde râpe. *Arch. Franç. Mal. App. Dig. act.*, 1967, *56*, n° 10, 988-989.

[18] Debray (Ch. et Coll.). — Le procédé de la mèche, technique de cyto-diagnostic des épithélioma de l'œsophage. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1959, *48*, n° 4, 335-344.

[19] Dee (A.L. et Coll.). — An experience in the cytopathologic diagnosis of carcinoma of the esophagus. *Acta cytol.*, 1963, 7, 236-238.

[20] Denoix (P.). — La maladie cancéreuse (Col. les précis du patricien).

[21] Ehrich (W.). — Ueber das primäre bronchial und lungen carcinoma. Inaugur. Diss., Marburg, 1891.

[22] Guerrero (R.). — Cytology in the diagnosis of digestive cancer. *Bol. Soc. Cir. B. Air*, juin 1963, *47*, 266-278.

[23] Henning (N.), Heinkel (K.), Witte. — Wert *bioptisher und zytologisher magendiagnostik. Münch. Med. Wschr.*, 1966, *108*, 1.

[24] Hershenson (L.M.), Lerch (V.) et Hershenson (M.A.). — La cytologie œsophagienne par une technique de prélèvement au moyen d'un tampon de gaze. *J.A.M.A.*, 6 déc. 1958, *168*, n° 14, 1871-1875.

[25] Hookman (P.). — A comparison of endoscopic, biopsy, and esophageal exfoliative cytology in establishing the diagnosis of carcinoma of the esophagus. *Gastroint. Endosc.*, 1966, *12*, 29-31.

[26] Huguier (M.), Lagausie (P.), Langrand (L.). — Le cancer de l'œsophage. *La vie médicale*, 1969, *50*, n° 21, 2691-2698.

[27] Humphreys (E.A. et Coll.). — « Scrape cytology » of the esophagus and the stomach. *Gastroint. Endosc.*, févr. 1968, *14*, 160-161.

[28] Imbriglia (J.E.) and Lopusniak (M.S.). — Cytologic examination of sediment from the esophagus in a case of intra epidermal carcinoma of the esophagus. *Gastroentérology*, 1959, *13*, 457.

[29] Johson (W.D.), Hoss iL.G.), Papanicolaou (G.N.) and Sey Bolt (J.R.). — Cytology of esophageal washings, evaluation of 364 cases. *Cancer*, 1955, 8, 951.

[30] Kouchner. — *Revue des sciences médicales*, n° 186, nov. 1969, 69-77.

[31] Kowalski (M. et al.). — Comparative cytological examination of sputum performed by method of Papanicolaou and histologically. *Pol. Tyg. Lek.*, 1968, *23*, 1172-1173.

[32] Lance (K.P.) et Groisser (V.W.). — Utilité des cellules exfoliées sur l'œsophagoscope comme aide au diagnostic de carcinome œsophagien. *Am. J. Dig. Dis.*, janv. 1965, *10*, n° 1, 1-12.

[33] Lancereaux. — Observation macroscopique dans un crachat d'une masse d'aspect encéphaloïde. Suggestion de diagnostic. *Bull. Soc. Anat.*, 1858, *3*, 515-518.

[34] Loeper (S.H.) et Binet (E.). — Le cytodiagnostic des affections de l'estomac. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1911, *31*, 563.

[35] Lorber (S.H.) et Shay (H.). — Intubation technie for obtaining material from the esophagus for cytology examination. *Gastroenterology*, *14*, 1950, 395-397.

[36] Mc Donald (W.C.), Brandborg (L.L.), Taniguchi (L.), Rubin (E.). — Esophageal exfoliative cytology, Aneglected procedure. *Ann. Inter. Med. U.S.A.*, 1963, *59*, n° , 332-337.

[37] Marini (G.). — Ueber die diagnose des Magenkarzinoms auf Grund der Cytologischen unter suchung des Spulwassers. *Arch. Verdaungskr.*, 1909, *15*, 251.

[38] Martinez (A.R.). — Technique du prélèvement des cellules dans le tube œsophagogastrique à l'aide d'une nouvelle méthode d'abrasion et entraînement cellulaire. *Rev. Clin. Espan.*, 31 déc. 1957, *67*, n° 7, 394-396.

[39] Ménétrier (P.). — Cancer primitif des poumons. *Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1886, *61*, 643-647.

[40] Messelt (O.T.). — Cytologie diagnosis of esophagus cancer. *Acta. Chir. Scand.*, 1952, *103*, 440-441.

[41] Milanesi et Coll.. — The cytodiagnosis of malignant esophageal neoplams. *Ann. Laring.*, 1965, *64*, 716-724.

[42] Nakamura. — Cytodiagnosis of esophageal cancer. *Jap. J. Cancer Clin.*, oct. 1967, *13*, 746-752.

[43] Olo Garcia et Coll. — The contribution of cytology to the diagnosis of esophageal and gastric cancer. *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, mars 1965, *24*, 334-340.

[44] Pagès et Coll. — Cytodiagnosis of esophageal cancers by supported continuous aspiration. *Cah. Coll. Med. Hôp.*, Paris, mai 1964, *5*, 283-6.

[45] Palmer (W.L.) et Rubin (C.E.). — Exfoliative cytology of the digestive tract. *Am. Journ. Méd.*, 1953, *15*, 439-491.

[46] Panigio (G.F.). — Cytologie patterns in begign and malignant gastric and esophageal lesions. *Surg. Gyn. and Obst.*, *94*, 1952, 733-742.

[47] Papanicolaou (G.N.). — A new procedure for staining vaginal smears. *Science*, 1942, *95*, 528.

[48] Perlin (S.M.). — Endoscopic studies in cancer of the esophagus and cardia. *Vop. Tyg. Lek.*, 1968, *23*, 1172-1173.

[49] Pinto (I.D.). — Diagnostico citologico del cancer del cardia e del esofago. *Pensa. Méd. Argentina*, *38*, 1951, 2800-2804.

[50] Prolla (J.C. et Coll.). — Etat actuel de la cytologie exfoliatrice dans le diagnostic des tumeurs malignes de l'œsophage. *Surg. Gyn. Obst.*, oct. 1965, *121*, n° 4, 743-752.

[51] Quincke (H.). — Cité d'après Zemansky (A.P.). *Amer. J. Med. Sc.*, 1928, *175*, 489.

[52] Raskin (H.F.) et Kirsner (J.B.). — Application de la cytologie exfoliatrice aux affections bénignes et malignes de l'œsophage et de l'estomac. *Am. J. Digest. Dis.*, 1961, *6*, 978.

[53] Renaud (P.) et Henrot (H.). — Le cytodiagnostic des tumeurs malignes des voies aéro-digestives supérieures. *Annales O.R.L.*, 1953, *70*, 150.

[54] Richir (C.). — La cytologie œsophagienne. Technique et premiers résultats. *Sem. des Hôp. de Paris*, *17*, 1956, 958.

[55] Rindfleisch (W.). — Ueber diffuse sarkomatose des weichen hirn-und Rückenmarkshäute mit charakteristischen veranderungen der cerebrospinal flussig keit. *Deutsche Ztschrf. Nervenk*, 1904, *26*, 135.

[56] Rosenak (B.D.). — Anew tube for exfoliative cytology of the esophage an stomach. *Amer. J. Dig. Dis.*, oct. 1962, *7*, 873-876.

[57] Rubin (C.E. et Coll.). — The clinical value of gastrointestinal cytology diagnosis. *Gastroenterology*, 1953, *25*, 119-138.

[58] Rubin (C.E.). — Exfoliative cytology of the esophagus. *C.A.*, mai-juin 1960, *10*, 90-96.

[59] Sanz (C.J. et Coll.). — Cytology as an aid to endoscopy. *Gastrint. Endosc.*, mai 1968, *15*, 114-117.

[60] Sato (H. et Coll.). — Studies on the cytodiagnosis of cancer of the lower esophagus and the cardia and its follow-up. *Surg. Ther.* (Osaka), oct. 1968, *19*, 359-367.

[61] Schickendantz (G.A.). — Cytodiagnostic du cancer de l'œsophage et du cardia. *Pensa Med. Argent.*, août 1963, *50*, n° 32, 2267-2275.

[62] Schickendantz (G.A. et Coll.). — Cytologic-Histologic correlation in esophageal cancer. *Acta cytol. E.U.*, 1967, n° 1, 64-67.

[63] Segura (J.). — Comparative value of diagnostic methods in esophageal pathology. *Pens. Med. Argent.*, 1967, *54*, 575-577.

[64] Silva (S.), Corvalan (H.) et Revolledo (H.). — Valeur diagnostique de la cytologie exfolliatrice de l'œsophage et de l'estomac. *Rev. Med. Chile*, déc. 1961, *89*, 1085-1086.

[65] Sanders (W.R.). — Cancer of the bladder. *Edinburgh M. J.*, 1864, *1*, 273.

[66] Simon et Caussade. — Le cytodiagnostic du cancer de l'estomac. *Presse Méd.*, 1914, *22*, 265.

[67] Terzano (G.) et Fischman (M.). — La cytologie exfolliative dans le diagnostic du cancer de l'œsophage. *Pens. Med. Argent.*, févr. 1958, *45*, 611.

[68] Tsypkin. — Cytological diagnosis of cancer of the esophagus. *Lab. Delo.*, 1966, *11*, 651-654.

[69] Walsche (W.H.). — The physical diagnosis of diseases of the lungs. Walton et Maberly, Londres, 1843.

[70] Witte (S.). — Technique de l'exploration cytologique de l'œsophage et de l'estomac. *Bibl. gastro-entérol.*, 1962, n° 5, 93-100.

[71] Yamada et Al. — Basic problems in the cytodiagnosis of malignants tumors. *Saishin Igaku*, 1968, *23*, 606-622.

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (Vve LION) - 16, rue Lakanal - TOULOUSE
Dépôt légal 1e trim. 70, Aa 567